



(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :  C07D 209/16, A61K 31/40	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/54301  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Oktober 1999 (28.10.99)
--	----	--

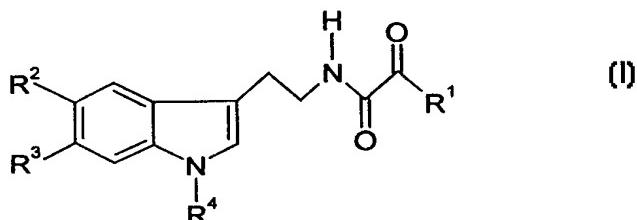
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02302	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 3. April 1999 (03.04.99)	
(30) Prioritätsdaten: 198 16 780.6 16. April 1998 (16.04.98) DE	
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).	
(72) Erfinder; und	Veröffentlicht
(75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): HIMMLER, Thomas [DE/DE]; Schöne Aussicht 1b, D-51519 Odenthal (DE). PIRRO, Franz [DE/DE]; Zur Schlenkhecke 5, D-40764 Langenfeld (DE).	Mit internationalem Recherchenbericht.
(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).	

(54) Title: SUBSTITUTED 2-OXO-ALKANOIC ACID-[2-(INDOL-3-YL)-ETHYL] AMIDES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-OXO-ALKANSÄURE-[2-(INDOL-3-YL)-ETHYL]AMIDE

## (57) Abstract

The invention relates to novel substituted 2-oxo-alkanoic acid-[2-(indol-3-yl)-ethyl] amides of general formula (I), wherein R<sup>1</sup> represents optionally branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl or C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-cycloalkyl, R<sup>2</sup> represents hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-thioalkyl, phenyl or halogen independently of R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> represents hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or halogen and R<sup>4</sup> represents optionally branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl or C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyl, phenyl which has been optionally substituted once to three times by C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-thioalkyl, halogen, nitro or amino or benzyl which has been optionally substituted once to three times by C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-thioalkyl, halogen, nitro or amino. The invention also relates to methods for producing the inventive compounds and to the use of said compounds in antibacterial agents.



## (57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue substituierte 2-Oxo-alkansäure-[2-(indol-3-yl)-ethyl]-amide der allgemeinen Formel (I), in welcher R<sup>1</sup> für gegebenenfalls verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl steht, R<sup>2</sup> unabhängig von R<sup>3</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Thioalkyl, Phenyl oder Halogen steht, R<sup>3</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Halogen steht und R<sup>4</sup> für gegebenenfalls verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Benzyl steht, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in antibakteriellen Mitteln.

#### ***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

<b>AL</b>	Albanien	<b>ES</b>	Spanien	<b>LS</b>	Lesotho	<b>SI</b>	Slowenien
<b>AM</b>	Armenien	<b>FI</b>	Finnland	<b>LT</b>	Litauen	<b>SK</b>	Slowakei
<b>AT</b>	Österreich	<b>FR</b>	Frankreich	<b>LU</b>	Luxemburg	<b>SN</b>	Senegal
<b>AU</b>	Australien	<b>GA</b>	Gabun	<b>LV</b>	Lettland	<b>SZ</b>	Swasiland
<b>AZ</b>	Aserbaidschan	<b>GB</b>	Vereinigtes Königreich	<b>MC</b>	Monaco	<b>TD</b>	Tschad
<b>BA</b>	Bosnien-Herzegowina	<b>GE</b>	Georgien	<b>MD</b>	Republik Moldau	<b>TG</b>	Togo
<b>BB</b>	Barbados	<b>GH</b>	Ghana	<b>MG</b>	Madagaskar	<b>TJ</b>	Tadschikistan
<b>BE</b>	Belgien	<b>GN</b>	Guinea	<b>MK</b>	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	<b>TM</b>	Turkmenistan
<b>BF</b>	Burkina Faso	<b>GR</b>	Griechenland	<b>ML</b>	Mali	<b>TR</b>	Türkei
<b>BG</b>	Bulgarien	<b>HU</b>	Ungarn	<b>MN</b>	Mongolei	<b>TT</b>	Trinidad und Tobago
<b>BJ</b>	Benin	<b>IE</b>	Irland	<b>MR</b>	Mauretanien	<b>UA</b>	Ukraine
<b>BR</b>	Brasilien	<b>IL</b>	Israel	<b>MW</b>	Malawi	<b>UG</b>	Uganda
<b>BY</b>	Belarus	<b>IS</b>	Island	<b>MX</b>	Mexiko	<b>US</b>	Vereinigte Staaten von Amerika
<b>CA</b>	Kanada	<b>IT</b>	Italien	<b>NE</b>	Niger	<b>UZ</b>	Usbekistan
<b>CF</b>	Zentralafrikanische Republik	<b>JP</b>	Japan	<b>NL</b>	Niederlande	<b>VN</b>	Vietnam
<b>CG</b>	Kongo	<b>KE</b>	Kenia	<b>NO</b>	Norwegen	<b>YU</b>	Jugoslawien
<b>CH</b>	Schweiz	<b>KG</b>	Kirgisistan	<b>NZ</b>	Neuseeland	<b>ZW</b>	Zimbabwe
<b>CI</b>	Côte d'Ivoire	<b>KP</b>	Demokratische Volksrepublik Korea	<b>PL</b>	Polen		
<b>CM</b>	Kamerun	<b>KR</b>	Republik Korea	<b>PT</b>	Portugal		
<b>CN</b>	China	<b>KZ</b>	Kasachstan	<b>RO</b>	Rumänien		
<b>CU</b>	Kuba	<b>LC</b>	St. Lucia	<b>RU</b>	Russische Föderation		
<b>CZ</b>	Tschechische Republik	<b>LI</b>	Liechtenstein	<b>SD</b>	Sudan		
<b>DE</b>	Deutschland	<b>LK</b>	Sri Lanka	<b>SE</b>	Schweden		
<b>DK</b>	Dänemark	<b>LR</b>	Liberia	<b>SG</b>	Singapur		
<b>EE</b>	Estland						

- 1 -

**Substituierte 2-Oxo-alkansäure-[2-(indol-3-yl)-ethyl]amide**

5 Die Erfundung betrifft neue substituierte 2-Oxo-alkansäure-[2-(indol-3-yl)-ethyl]-amide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese enthaltende antibakterielle Mittel.

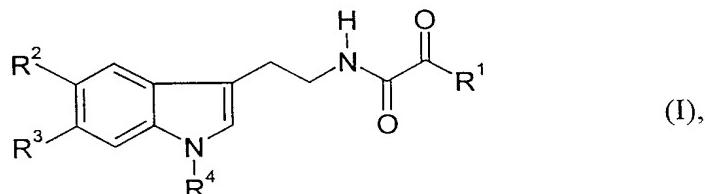
Aus der US-P 5 569 668 sind bestimmte 2-Oxo-alkansäure-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amide und ihre antimykotischen und antibakteriellen Eigenschaften insbesondere gegen Staphylokokken bekannt geworden. Besonders hervorgehoben wird eine  
10 Verbindung, bei der es sich um einen von dem Bakterium Xenorhabdus nematophilus gebildeten Naturstoff handelt, mit dem Namen Nematophin. Wirkung und Eigenschaften von Nematophin und bestimmten Derivaten sind auch bekannt geworden aus Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 7 (1997) 1349-1352.

15 Die ständig steigende Zahl an multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern macht die Suche nach neuen antibakteriell wirksamen Substanzen zu einer dringenden Aufgabe (Chemistry & Industry 1997, 131; Drug Discovery Today, 1997, 47). Die antibakterielle Wirkung von Nematophin und seinen bekannten Derivaten ist nicht voll befriedigend.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfundung sind

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



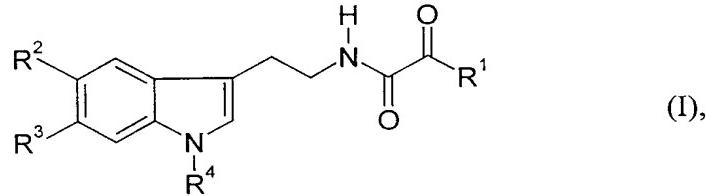
25

in welcher

- 2 -

- R<sup>1</sup> für gegebenenfalls verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl steht,
- R<sup>2</sup> unabhängig von R<sup>3</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Thioalkyl, Phenyl oder Halogen steht,
- R<sup>3</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Halogen steht und
- R<sup>4</sup> für gegebenenfalls verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Benzyl steht.
- Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Form ihrer Racemate oder als enantiomerenreine Verbindungen sowie in Form ihrer pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Säureadditionssalze vorliegen.

20 2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I)



in welcher

- R<sup>1</sup> für gegebenenfalls verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl steht,

- 3 -

R<sup>2</sup> unabhängig von R<sup>3</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Thioalkyl, Phenyl oder Halogen steht,

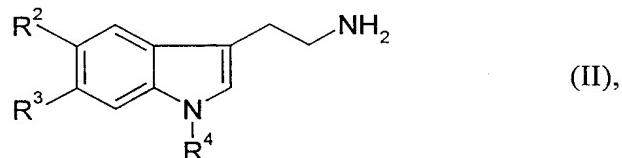
R<sup>3</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Halogen steht und

5

R<sup>4</sup> für gegebenenfalls verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Benzyl steht,

10

dadurch gekennzeichnet, daß man substituierte Indole der Formel (II)



15

in welcher

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

20

mit α-Ketocarbonsäurederivaten der Formel (III)



in welcher

Y für OH oder Halogen steht und

25

R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) weisen im  
5 Vergleich zu den bekannten Vertretern dieses Strukturtyps überraschenderweise eine deutlich höhere antibakterielle Wirkung auf. Sie eignen sich daher als antibakterielle Wirkstoffe für die Human- und Veterinärmedizin.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher  
10

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl steht,

R<sup>2</sup> unabhängig von R<sup>3</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Thioalkyl, Phenyl, Fluor, Chlor oder Brom steht,

15 R<sup>3</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, Fluor, Chlor oder Brom steht und

R<sup>4</sup> für gegebenenfalls verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom,  
20 Nitro oder Amino substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro oder Amino substituiertes Benzyl steht,

und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate und Säureadditionssalze.

25 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl steht,

30 R<sup>2</sup> unabhängig von R<sup>3</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkoxy, Fluor oder Chlor steht,

- 5 -

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, Fluor oder Chlor steht und

5 R<sup>4</sup> für gegebenenfalls verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro oder Amino substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro oder Amino substituiertes Benzyl steht,

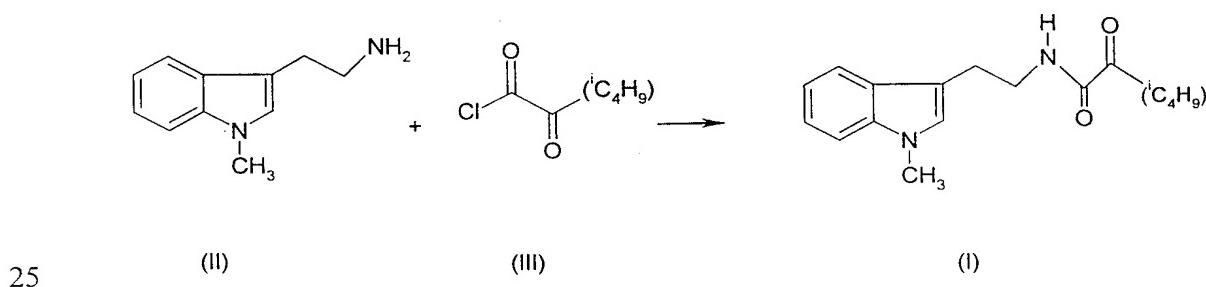
10 und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate und Säureadditionssalze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R<sup>1</sup> für verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen steht,  
15 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für Wasserstoff stehen,

$R^4$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Phenyl oder Benzyl steht.

20 Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) durch Umsetzung der Verbindungen der Formel (II) mit  $\alpha$ -Ketocarbonsäurederivaten der Formel (III) mit Y gleich Chlor lässt sich durch folgendes Reaktionsschema darstellen:



- 6 -

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt (z.B. J. Med. Chem. 37 (1994) 4307-4316) oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden. Als Beispiele für Verbindungen (II) seien genannt:

- 5        1-Methyl-3-(2-aminoethyl)-indol,  
          1-Ethyl-3-(2-aminoethyl)-indol,  
          1-Propyl-3-(2-aminoethyl)-indol,  
          1-Isopropyl-3-(2-aminoethyl)-indol,  
          1-Cyclopentyl-3-(2-aminoethyl)-indol,  
10      1-Phenyl-3-(2-aminoethyl)-indol,  
          1-Benzyl-3-(2-aminoethyl)-indol,  
          1-(4-Chlorbenzyl)-3-(2-aminoethyl)-indol,  
          1-(2,6-Dichlorbenzyl)-3-(2-aminoethyl)-indol.

- 15      Die Verbindungen der Formel (III) sind ebenfalls bekannt und z.T. kommerziell erhältlich. Verbindungen der Formel (III) mit Y gleich Halogen, wie z.B. Chlor, können aus den Verbindungen der Formel (III) mit Y gleich OH nach bekannten Methoden durch Umsetzung mit Halogenierungsmitteln wie z.B. mit Thionylchlorid oder Oxalylchlorid hergestellt werden. Als Beispiele für Verbindungen (III) mit Y gleich OH seien genannt:  
20

- Benztraubensäure,  
2-Oxo-buttersäure,  
2-Oxo-valeriansäure,  
25      2-Oxo-4-methyl-valeriansäure,  
          2-Oxo-3-methyl-valeriansäure,  
          Cyclobutyl-glyoxylsäure,  
          Cyclopentyl-glyoxylsäure,  
          Cyclohexyl-glyoxylsäure.  
30

- Werden als Ausgangsverbindungen Verbindungen der Formel (III) mit Y gleich Chlor eingesetzt, wird die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Säurefängers durchgeführt. Als Lösungsmittel können beispielsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. 5 Methylchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Toluol, polare inerte Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid oder Sulfolan verwendet werden. Ebenso können Gemische dieser Lösungsmittel verwendet werden.
- 10 Als Säurefänger können übliche Säurebindungsmitte wie z.B. Alkali- oder Erdalkalikarbonate, Trimethylamin, Triethylamin, Tributylamin, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder Pyridin verwendet werden.
- 15 Die verwendeten Säurefänger werden im allgemeinen in einer Menge von 80 bis 200 Mol-%, bezogen auf die Molmenge der Verbindung (III) mit Y gleich Chlor, eingesetzt. Bevorzugt arbeitet man mit einer Menge von 110 bis 150 Mol-%.
- 20 Es ist auch möglich, die Reaktion in einem großen Überschuß Pyridin durchzuführen, das so gleichzeitig als Lösungsmittel und Säurefänger dient.
- Die Verbindungen der Formel (II) und (III) werden im allgemeinen in etwa äquimolarem Verhältnis eingesetzt.
- 25 Die Reaktionstemperaturen können bei dieser Arbeitsweise zwischen -20 und 80°C variiert werden. Bevorzugt arbeitet man zwischen -10°C und 25°C.
- 30 Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drücken zwischen 1 bar und 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 und 10 bar.

- 8 -

Werden als Ausgangsverbindungen Verbindungen der Formel (III) mit Y gleich OH eingesetzt, wird in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines zur Bildung von Amidbindungen üblichen Hilfsmittels gearbeitet. Als Lösungsmittel können die oben angegebenen Lösungsmittel wie beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon verwendet werden. Ebenso können Gemische dieser Lösungsmittel verwendet werden.

5

Als Hilfsmittel werden beispielsweise N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDC) oder Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) verwendet.

10

15

Als Hilfsmittel zur Bildung der Amidbindung kann beispielsweise Hydroxybenzotriazol in Gegenwart einer organischen Base wie beispielsweise Triethylamin, Tributylamin oder N-Methylmorpholin verwendet werden. Ausgangsverbindungen der Formel (II) und (III) werden in etwa äquimolarem Verhältnis zueinander eingesetzt. Die Hilfsmittel werden in etwa äquimolar bezogen auf die Verbindung der Formel (III) eingesetzt.

Die Reaktionstemperaturen können bei dieser Arbeitsweise zwischen -20 und 80°C variiert werden. Bevorzugt arbeitet man zwischen -10°C und 25°C.

20

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drücken zwischen 1 bar und 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 und 10 bar.

25

Nach erfolgter Umsetzung werden die erhaltenen Verbindungen der Formel (I) nach üblichen Methoden der organischen Chemie gereinigt, z.B. durch Kristallisation oder Chromatographie.

30

Die Herstellung der Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in üblicher Weise z.B. durch Lösen in ausreichender Menge wäßriger Säure und Ausfällen des Salzes mit einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungs-

mittel wie Methanol, Ethanol, Aceton, Acetonitril. Man kann auch äquivalente Mengen erfindungsgemäßer Verbindung und Säure in Wasser lösen und anschließend bis zur Trockne eindampfen oder das ausgefallene Salz absaugen.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken stark antibiotisch und zeichnen sich durch eine sehr gute Wirkung gegen grampositive Keime, speziell Staphylokokken aus.

10 Diese wertvollen Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Medizin und Tiermedizin sowie als Stoffe zur Konservierung von anorganischen und organischen Materialien, insbesondere von organischen Materialien aller Art, z.B. Polymeren, Schmiermittel, Farben, Fasern, Leder, Papier und Holz, von Lebensmitteln und von Wasser.

15 Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Verbindungen können grampositive Bakterien, insbesondere Staphylokokken, und bakterienähnliche Mikroorganismen bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

20 Auch gegenüber Bakterien, die gegenüber anderen antibakteriellen Mitteln als weniger empfindlich eingestuft werden, insbesondere resistente *Staphylococcus aureus*, zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschende Wirkungssteigerungen.

25 Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch diese Erreger hervorgerufen werden.

30 Die Verbindungen eignen sich ferner zur Bekämpfung von Protozoosen und Helminthosen.

- 10 -

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in verschiedenen pharmazeutischen Zubereitungen angewendet werden. Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Injektions- und  
5 oral verabreichbare Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, ferner Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt.

Die Wirkstoffe eignen sich bevorzugt zur Bekämpfung von bakteriellen Erkrankungen, die in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-,  
10 Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien sowie gegen resistente und normal sensible Stämme wirksam. Durch die Bekämpfung der bakteriellen Erkrankungen sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) verminder werden, so daß durch den Einsatz der  
15 Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist.

Zu die Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere,  
20 Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben, Vogelarten für Heim- oder Zoohaltung. Ferner gehören dazu Nutz- und Zierfische.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.  
25

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,5 bis etwa 50 mg, bevorzugt 1 bis 20 mg, Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

30 Die Wirkstoffe können auch zusammen mit dem Futter oder Trinkwasser der Tiere verabreicht werden.

Futter- und Nahrungsmittel enthalten 0,01 bis 100 ppm, vorzugsweise 0,5 bis 50 ppm des Wirkstoffs in Kombination mit einem geeigneten eßbaren Material.

- 5 Ein solches Futter- und Nahrungsmittel kann sowohl für Heilzwecke als auch für prophylaktische Zwecke verwendet werden.

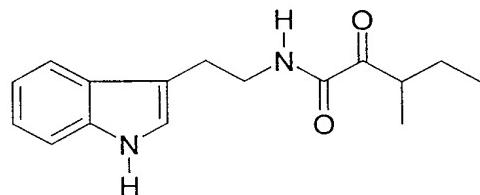
Die Herstellung eines solchen Futter- oder Nahrungsmittels erfolgt durch Mischen eines Konzentrats oder einer Vormischung, die 0,5 bis 30 %, vorzugsweise 1 bis 10 20 Gew.-%, eines Wirkstoffs in Mischung mit einem eßbaren organischen oder anorganischen Träger enthält mit üblichen Futtermitteln. Eßbare Träger sind z.B. Maismehl oder Mais- und Sojabohnenmehl oder Mineralsalze, die vorzugsweise eine geringe Menge eines eßbarben Staubverhütungsöls, z.B. Maisöl oder Sojaöl, enthalten. Die hierbei erhaltene Vormischung kann dann dem vollständigen Futtermittel 15 vor seiner Verfütterung an die Tiere zugesetzt werden.

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden per Reihenverdünnungsverfahren auf Iso-Sensitest Agar (Oxoid) bestimmt. Für jede Prüfsubstanz wurde eine Reihe von Agarplatten hergestellt, die bei jeweils 20 doppelter Verdünnung abfallende Konzentrationen des Wirkstoffs enthielten. Die Agarplatten wurden mit einem Multipoint-Inokulator (Denley) beimpft. Zum Beimpfen wurden Übernachtkulturen der Erreger verwandt, die zuvor so verdünnt wurden, daß jeder Impfpunkt ca.  $10^4$  koloniebildende Partikel enthielt. Die beimpften Agarplatten wurden bei 37°C bebrütet, und das Keimwachstum wurde nach ca. 20 25 Stunden abgelesen. Der MHK-Wert ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der mit bloßem Auge kein Wachstum zu erkennen war.

In der nachstehenden Tabelle sind die MHK-Werte einiger der erfindungsemäßen Verbindungen aufgeführt. Als Referenzverbindungen sind die folgenden aus der 30 US 5 569 608 bekannten Verbindungen A und B aufgeführt.

- 12 -

Vergleichsverbindung A



Nematophin

5

Vergleichsverbindung B

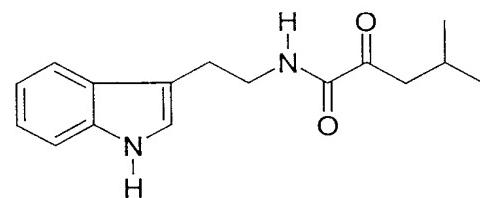
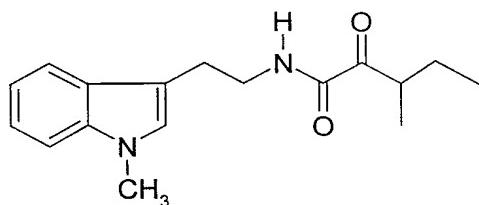


Tabelle: MHK-Werte ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

Spezies	Stamm	Vergleichsverbindung						erfindungsgemäße Verbindungen	6
		A	B	1	2	3	4		
Staph. aureus	ATCC 6538	0,25	0,125	0,015	0,03	0,03	0,125	0,03	0,125
	ATCC 25923	0,125	0,25	0,015	0,03	0,03	0,06	0,06	0,125
	ATCC 29213	0,125	0,25	0,015	0,03	0,03	0,25	0,06	0,125
Staph. intern.	ATCC 29663	8	2	2	2	4	2	1	8
Staph. hyicus	9621*	1	0,25	0,06	0,03	1	0,06	0,06	1
	9622*	0,5	0,03	0,06	0,03	0,5	0,25	0,015	1
	9637*	0,25	0,25	0,015	0,03	0,03	0,125	0,06	0,125
	9641*	0,25	0,25	0,015	0,03	0,03	0,125	0,06	0,125

\* aktuelle klinische Isolate

**Herstellung der Wirkstoffe****Beispiel 1**

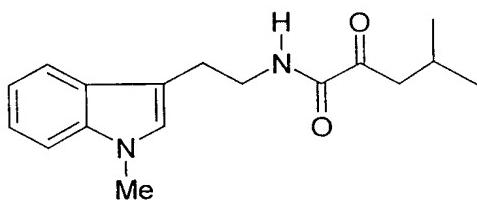
5

Zu einer Lösung von 1 g 1-Methyltryptamin in 5 ml Pyridin werden bei 0°C unter Eiskühlung 0,9 g 2-Oxo-3-methyl-valeriansäurechlorid getropft. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und röhrt über Nacht nach. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Wasser versetzt und dreimal mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, 5 %iger Natronlauge, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Methylenchlorid/Methanol 99:1). Man erhält 0,31 g öliges Produkt.

10           <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,88 (t, 3H), 1,09 (d, 3H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,57-1,68 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,93-3,03 (m, 2H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 5,53 (s, br, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,6 (m, 1H) ppm.

15           MS/EI (-70 eV): m/e = 286(M<sup>+</sup>, 5%), 157 (32 %), 144 (100 %).

20

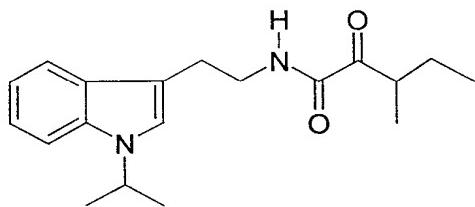
**Beispiel 2**

- 15 -

Zu einer Lösung von 0,91 g 4-Methyl-2-oxo-valeriansäure in 40 ml DMF werden bei -30°C 1,34 g 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBT) und 1,68 g N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) gegeben. Man röhrt eine halbe Stunde nach und gibt dann eine Lösung von 1,22 g 1-Methyl-tryptamin in 5 ml DMF hinzu. Anschließend wird so viel Triethylamin zugegeben, daß ein pH-Wert von ca. 9 eingestellt wird. Man röhrt 1 Stunde bei 0°C, läßt dann auf Raumtemperatur kommen und röhrt über Nacht bei Raumtemperatur nach. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Man schüttelt die Lösung nacheinander mit Wasser, wäßriger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung aus, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Methylenchlorid/Methanol 99:1). Man erhält 1,34 g eines dickflüssigen Öles.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,94 (d, J = 6,6 Hz; 6H), 2,1-2,2 (m; 1H), 2,79 (d, J = 6,8 Hz; 2H), 3,0 (m; 2H), 3,58 - 3,63 (m; 2H), 3,76 (s; 3H), 6,89 (s; 1H), 7,05 (m, br; 1H), 7,1 (m; 1H), 7,23 (m; 1H), 7,3 (m; 1H), 7,58 (m; 1H) ppm.

### Beispiel 3



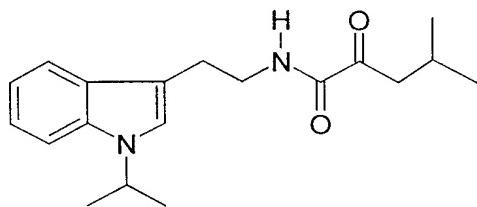
20

Analog der Vorschrift aus Beispiel 2 werden aus 0,91 g 3-Methyl-2-oxovaleriansäure und 1,43 g 1-Isopropyl-tryptamin 0,53 g der Titelverbindung als Öl hergestellt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,88 (t, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,52 (d, 6H), 1,67-1,78 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 4,6-4,7 (m, 1H), 7,03 (s, br, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,59 (m, 1H) ppm.

- 16 -

**Beispiel 4**

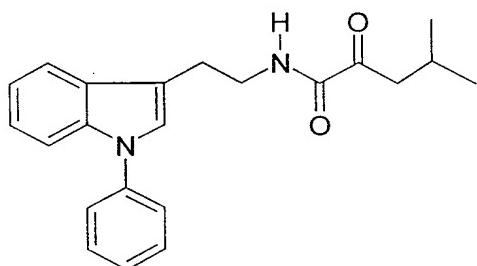


Analog der Vorschrift aus Beispiel 2 werden aus 0,91 g 4-Methyl-2-oxovaleriansäure  
 5 und 1,43 g 1-Isopropyl-tryptamin 0,5 g Produkt in Form eines dicken Öles  
 hergestellt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,94 (d, 6H), 1,52 (d, 6H), 2,1-2,2 (m, 1H), 2,8 (d,  
 2H), 3,0 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 4,6-4,7 (m, 1H), 7,03 (s, br, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,12  
 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,58 (m, 1H) ppm.

10

**Beispiel 5**

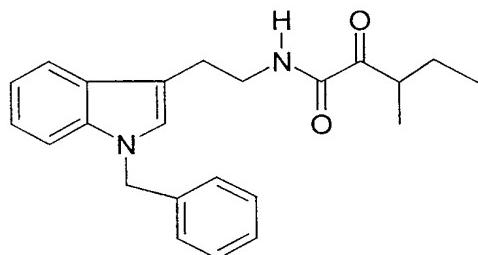


Analog der Vorschrift aus Beispiel 2 werden aus 0,65 g 4-Methyl-2-oxovaleriansäure  
 15 und 1,2 g 1-Phenyl-tryptamin 0,53 g Produkt hergestellt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,94 (d, J = 6,6 Hz; 6H), 2,1-2,2 (m; 1H), 2,80 (d,  
 J = 7 Hz; 2H), 3,04-3,1 (m; 2H), 3,65-3,72 (m, 2H), 7,12 (m, br; 1H), 7,17-7,28 (m;  
 3H), 7,32-7,38 (m; 1H), 7,47-7,55 (m; 4H), 7,58 (m; 1H), 7,67 (m; 1H) ppm.

- 17 -

**Beispiel 6**

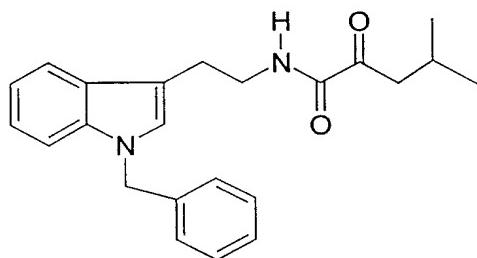


Analog der Vorschrift aus Beispiel 2 werden aus 0,91 g 3-Methyl-2-oxovaleriansäure  
5 und 1,75 g 1-Benzyl-tryptamin 1,43 g des ölichen Produktes erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,86 (t, 3H), 1,08 (d, 3H), 1,33-1,43 (m, 1H), 1,65-  
1,75 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,97 (s,  
1H), 7,05 (s, br, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,23-7,35 (m, 4H), 7,62 (m, 1H)  
ppm.

10

**Beispiel 7**



Analog der Vorschrift aus Beispiel 2 werden aus 0,91 g 4-Methyl-2-oxovaleriansäure  
15 und 1,75 g 1-Benzyl-tryptamin 1,08 g Produkt erhalten.

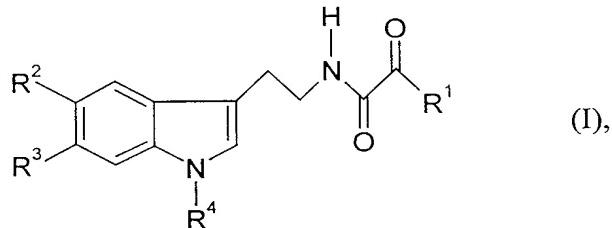
Schmelzpunkt: 82-3°C.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,93 (d, 6H), 2,1-2,2 (m, 1H), 2,78 (d, 2H), 3,0 (m,  
2H), 3,62 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,05 (s, br, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,2 (m,  
1H), 7,25-7,35 (m, 4H), 7,6 (m, 1H) ppm.

20

**Patentansprüche**

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5 in welcher

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl steht,

10 R<sup>2</sup> unabhängig von R<sup>3</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Thioalkyl, Phenyl oder Halogen steht,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Halogen steht und

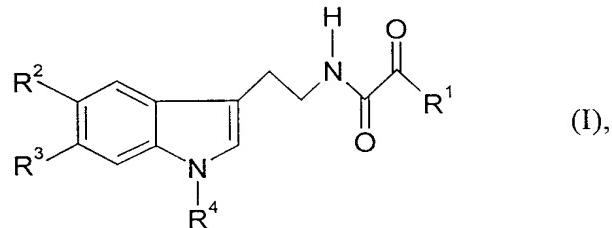
15 R<sup>4</sup> für gegebenenfalls verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Benzyl steht,

20

in Form ihrer Racemate oder enantiomerenreinen Verbindungen sowie in Form ihrer pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Säureadditionssalze.

- 19 -

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

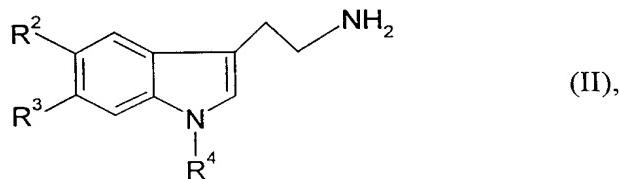
5             $R^1$        für gegebenenfalls verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl steht,

10           $R^2$        unabhängig von  $R^3$  für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Thioalkyl, Phenyl oder Halogen steht,

15           $R^3$        für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Halogen steht und

20           $R^4$        für gegebenenfalls verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Benzyl steht,

dadurch gekennzeichnet, daß man substituierte Indole der Formel (II)



in welcher

- 20 -

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung haben

mit  $\alpha$ -Ketocarbonsäurederivaten der Formel (III)



5

in welcher

Y für OH oder Halogen steht,

10 R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt.

15 3. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl steht,

20 R<sup>2</sup> unabhängig von R<sup>3</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Thioalkyl, Phenyl, Fluor, Chlor oder Brom steht,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, Fluor oder Brom steht und

25 R<sup>4</sup> für gegebenenfalls verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro oder Amino substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro oder Amino substituiertes Benzyl steht,

und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate und Säureadditionssalze.

4. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

5

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl steht,

10

R<sup>2</sup> unabhängig von R<sup>3</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor oder Brom steht,

15

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, Fluor oder Chlor steht und

R<sup>4</sup> für gegebenenfalls verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro oder Amino substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro oder Amino substituiertes Benzyl steht,

20

und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate und Säureadditionssalze.

5. Arzneimittel enthaltende Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1.

25

6. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 in antibakteriellen Mitteln.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In: International Application No  
PCT/EP 99/02302

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D209/16 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 569 668 A (WEBSTER JOHN M ET AL) 29 October 1996 (1996-10-29) cited in the application see column 1, fig. 2 ---	1-7
Y	JIANXIONG L ET AL: "SYNTHESIS AND ANTISTAPHYLOCOCCAL ACTIVITY OF NEMATOPHIN AND ITS ANALOGS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 7, no. 10, 20 May 1997 (1997-05-20), page 1349-1352 XP004136332 ISSN: 0960-894X cited in the application the whole document ---	1-7
A	US 3 217 011 A (ZENITZ) 9 November 1965 (1965-11-09) see formula Ia and column 12, line 13 ---	1-7 -/-



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### ° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 July 1999

Date of mailing of the international search report

30/07/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In	tional Application No PCT/EP 99/02302
----	--

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	<p>HIMMLER T ET AL: "Synthesis and Antibacterial in Vitro Activity of Novel Analogues of Nematophin"          BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,          vol. 8, no. 15,          4 August 1998 (1998-08-04), page 2045-2050          XP004137183          ISSN: 0960-894X          the whole document          -----</p>	1-7

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

## Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02302

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5569668 A	29-10-1996	NONE	
US 3217011 A	09-11-1965	NONE	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02302

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07D209/16 A61K31/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 569 668 A (WEBSTER JOHN M ET AL) 29. Oktober 1996 (1996-10-29) in der Anmeldung erwähnt see column 1, fig. 2 ---	1-7
Y	JIANXIONG L ET AL: "SYNTHESIS AND ANTISTAPHYLOCOCCAL ACTIVITY OF NEMATOPHIN AND ITS ANALOGS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Bd. 7, Nr. 10, 20. Mai 1997 (1997-05-20), Seite 1349-1352 XP004136332 ISSN: 0960-894X in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-7
A	US 3 217 011 A (ZENITZ) 9. November 1965 (1965-11-09) see formula Ia and column 12, line 13 ---	1-7

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- ° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Aussetzung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Juli 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30/07/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Steendijk, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02302

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P , X	HIMMLER T ET AL: "Synthesis and Antibacterial in Vitro Activity of Novel Analogues of Nematophin" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Bd. 8, Nr. 15, 4. August 1998 (1998-08-04), Seite 2045-2050 XP004137183 ISSN: 0960-894X das ganze Dokument -----	1-7

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02302

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5569668 A	29-10-1996	KEINE	
US 3217011 A	09-11-1965	KEINE	